

М.А. Тарасова,
М.И. Ярмолинская

Отделение гинекологической
эндокринологии,
Научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

■ В статье раскрываются причины дисфункциональных маточных кровотечений (ДМК) в перименопаузальном периоде, приведен алгоритм обследования пациенток и необходимость дифференциальной диагностики, представлены методы медикаментозного и хирургического лечения данной патологии.

■ **Ключевые слова:** перименопауза, дисфункциональные маточные кровотечения, прогестагены, комбинированные оральные контрацептивы, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона

Маточные кровотечения, обусловленные функционально-структурными изменениями в эндометрии на фоне гормональной недостаточности яичников и не связанные с беременностью, органическими заболеваниями, системными расстройствами, ятрогенными причинами, принято называть дисфункциональными [4]. Нарушение циклического выделения гонадотропинов, ановуляция, недостаточность лютеиновой фазы, относительная гиперэстрогения, а в ряде случаев — гипозэстрогения, характеризующие эндокринологические особенности перименопаузы, обуславливают высокую частоту дисфункциональных маточных кровотечений (ДМК) в этом возрастном периоде. Выраженные индивидуальные особенности секреции половых стероидов в перименопаузе определяют разнообразие клинических проявлений ДМК — нерегулярность менструаций, олигоменорея, меноррагии, метроррагии или полименорея. Продолжительность перименопаузы варьирует в широких пределах — от нескольких месяцев до 10 и более лет. В среднем период от начала нерегулярных менструальных циклов до менопаузы составляет около 4 лет [13]. ДМК относятся к самой распространенной причине госпитализации в гинекологические стационары у женщин в возрасте 45–55 лет.

Основные причины ДМК в перименопаузе: хроническая ановуляция; гиперплазия эндометрия; атрофия эндометрия.

Увеличение частоты ановуляторных циклов, при которых нарушается секреция прогестерона, сопровождается развитием гиперплазии эндометрия, при которой эндометрий представляет хорошо васкуляризованную железистую ткань с относительно небольшим стромальным компонентом. В перименопаузе наблюдается повышение уровня конверсии андростендиона, продуцируемого в строме яичников и в коре надпочечников, в эстрон. В норме конверсия составляет 2–3 %. В перименопаузе и при ожирении в результате более интенсивного процесса ароматизации этот уровень возрастает. Содержание эстрогена также увеличивается при функциональных кистах яичников, гипертекозе и уменьшении метаболического клиренса андростендиона при заболеваниях печени. Эстрогены вызывают снижение резистентности сосудов матки, что сопровождается увеличением кровоснабжения эндометрия. Менструальная кровопотеря определяется также уровнем простагландинов и эндотелинов, содержание которых в эндометрии зависит от соотношения эстрадиола и прогестерона. Тканевый эндотелин может воздействовать на релаксирующие факторы, в том числе оксид азота, которые увеличивают объем и продолжительность менструальной кровопотери.

Согласно гистологической классификации (ВОЗ) выделяется 3 основных вида гиперпластических процессов эндометрия:

- полипы;
- гиперплазия эндометрия;
- атипическая гиперплазия эндометрия (устар. синоним — аденоматоз).

Полипы эндометрия, железистая и железисто-кистозная гиперплазия эндометрия относятся к фоновым процессам и только атипическая гиперплазия является истинным предраком эндометрия. Железистые гиперплазии в 0,4–1 % случаев переходят в атипическую гиперплазию и рак эндометрия. Атипическая гиперплазия переходит в рак эндометрия в 40 % случаев.

Четкой разницы между железистой и железисто-кистозной гиперплазией в сущности нет. Полипы эндометрия, как правило, растут в дне матки и трубных углов (в области перехода эндометриального эпителия в цилиндрический эпителий труб наиболее часто возникает избыточная пролиферация эпителия).

В перименопаузе нарушения менструального цикла чаще выступают клиническим индикатором изменения гормональной функции яичников и реже — гинекологической патологии. Однако, несмотря на это, диагноз ДМК устанавливается только после исключения другой патологии, которая может служить причиной кровотечения в перименопаузе. Во время каждого осмотра женщины старше 40 лет необходимо уточнять имеются ли у нее изменения менструального цикла.

При проведении дифференциальной диагностики нарушений менструального цикла в перименопаузе необходимо исключить следующие состояния и заболевания:

- беременность (самопроизвольный выкидыш, ectopическая беременность);
- онкогинекологическую патологию (атипическая гиперплазия эндометрия, рак эндометрия и шейки матки, трофобластическая болезнь);
- доброкачественные заболевания матки (полипы эндометрия, миома матки, аденомиоз);
- гормонопродуцирующие опухоли яичников;
- ДМК в перименопаузе (на фоне ановуляции, гиперплазии или атрофии эндометрия).

Частота указанных состояний в перименопаузе весьма различна. У большинства женщин (не менее чем у 90 %) в этом возрастном периоде нарушения цикла связаны с гормональной недостаточностью яичников и являются дисфункциональными. Среди других состояний наиболее частыми являются доброкачественные заболевания матки. При проведении дифференциальной диагностики у женщин с сохраненным менструальным циклом следует исключить беременность. В ряде случаев беременность в перименопаузе может наступить на фоне задержки менструации в течение нескольких месяцев, тем более что многие женщины в этом возрасте не используют контрацепцию. Частота возникновения рака эндометрия у женщин моложе 50 лет относительно низка [5]. По данным двух клинических иссле-

дований, проведенных в Швеции, в рамках которых производилось диагностическое выскабливание полости матки в различных возрастных группах, частота возникновения рака тела матки у женщин 40–44 лет составила 4,6 на 100 000, а максимальная частота установлена в возрасте 65–69 лет — 70,5 на 100 000 [12].

Однако следует учитывать, что у женщин с хронической ановуляцией и гиперандрогенией злокачественные поражения матки могут развиваться относительно рано — в пре- и перименопаузальном возрасте.

Диагностика причины нарушений менструального цикла в перименопаузе

Диагностика причины нарушений менструального цикла должна начинаться с детального сбора анамнеза, выяснения жалоб и физикального исследования. Особое внимание необходимо уделять характеру кровянистых выделений и наличию факторов риска рака эндометрия.

Факторы риска рака эндометрия:

- алиментарные (повышенное содержание жиров в пище и высококалорийная диета);
- репродуктивные (раннее менархе, поздняя менопауза, ановуляторные циклы, бесплодие, роды крупным плодом, миома матки);
- фармакологические (применением эстрогенов без добавления прогестагенов);
- эндокринные и обменные нарушения (ожирение, сахарный диабет, гиперлипидемия и т. д.);
- генетические (гормонозависимые карциномы у кровных родственников, гормонозависимые первично множественные опухоли).

Дополнительными методами исследования являются:

УЗИ органов малого таза (предпочтительнее — трансвагинальное) позволяет косвенно судить о состоянии эндометрия, ориентируясь на толщину и структуру срединного М-эха. При нормальном менструальном цикле толщина эндометрия зависит от фазы цикла, постепенно возрастая от 3–4 мм в 1-й фазе до 12–15 мм во 2-й фазе цикла. Гиперплазия эндометрия обуславливает значительное увеличение этих показателей. Полипы эндометрия, как правило, визуализируются на эхограммах в виде округлых или удлинённых овальных образований с четким контуром и тонким эхонегативным ободком на фоне расширенной полости матки. При толщине эндометрия, не превышающем 5 мм, гиперплазия эндометрия и рак эндометрия маловероятны.

По данным В.Н. Демидова [9], точность ультразвукового выявления патологии эндометрия (специфичность) составляет 92,2 %, а ее отсутствие (чувствительность) — 97,3 %. При этом ультразвуковые признаки гиперпла-

зии эндометрия подтверждаются в 86,4 % случаев, полипов — в 87,9 % и рака эндометрия — в 25 %. Основанием для ультразвукового исследования являются также необходимость исключения беременности, органической патологии матки и яичников.

Гистологическое исследование эндометрия. Существует несколько возможностей получения ткани эндометрия для проведения гистологического исследования. До недавнего времени рутинным методом являлось диагностическое выскабливание. Биопсия «цуговой» кюреткой (цуг эндометрия) не может использоваться в перименопаузе, так как исследование только части эндометрия во многих случаях приводит к ошибочным морфологическим заключениям. Цитологические методы — аспирация шприцем Брауна и «промывная» цитология с помощью двухпросветных катетеров не получили распространения, так как цитологическое исследование аспирата, как правило, недостаточно для постановки окончательного диагноза.

В настоящее время одной из наиболее распространенных диагностических манипуляций в гинекологической практике является аспирационная биопсия эндометрия, которая выполняется специальной кюреткой Пайпель. По точности диагностики патологических изменений эндометрия аспирационная биопсия не уступает диагностическому выскабливанию, в то же время этот метод имеет ряд существенных преимуществ.

Аспирационная биопсия эндометрия:

- позволяет получить ткань из разных отделов полости матки для последующего (практически тотального) гистологического исследования эндометрия;
- не требует расширения цервикального канала;
- выполняется менее чем за одну минуту;
- является малоболезненной манипуляцией;
- позволяет соблюдать принцип абластики;
- сопровождается минимальной травматизацией;
- может осуществляться амбулаторно;
- экономически выгодна.

Однако, учитывая высокую частоту ДМК при относительно низкой частоте развития рака эндометрия в перименопаузе, биопсия эндометрия не является строго необходимой во всех случаях. В некоторых случаях у женщин без факторов риска рака эндометрия возможно проведение медикаментозной терапии ДМК в течение 3–4 месяцев. В случаях отсутствия повторных эпизодов кровянистых выделений биопсию эндометрия можно не проводить. При неэффективности терапии, наличии ациклических кровянистых выделений, а также у женщин с факторами риска (гиперэстрогение-

мия, эндокринная патология, метаболические нарушения) гистологическое исследование эндометрия является обязательным. Для исключения патологии шейки матки аспирационная биопсия может быть дополнена выскабливанием цервикального канала.

Цитологическое исследование мазка с шейки матки и из цервикального канала, при наличии показаний — биопсия шейки матки.

Гистероскопия позволяет установить наличие полипов эндометрия, субмукозной миомы, выполнить прицельную биопсию эндометрия.

Гормональное обследование. Скрининговыми тестами являются определение ФСГ и при подозрении на гипотиреоз — ТТГ. Гипотиреоз нередко диагностируется у женщин с маточными кровотечениями и часто недооценивается при ДМК. У женщин с признаками гиперандрогении показано определение уровня тестостерона и ДЭА-сульфата.

Лечение ДМК в перименопаузе

Основной целью *медикаментозного* лечения является предупреждение или лечение гиперпластических процессов в эндометрии. Для этого могут использоваться гормональные препараты различных групп.

Прогестагенные препараты широко применяются у женщин с ДМК в перименопаузе. Механизм их лечебного действия обусловлен снижением пролиферативной активности эндометрия. Проведенные недавно исследования показали, что у пациенток в перименопаузальном периоде с ДМК отмечается повышенный уровень эстрадиола [14]. Прогестагены оказывают антиэстрогенный эффект, снижая концентрацию эстрогенных рецепторов в органах мишенях и ингибируя действие эстрогенов на молекулярном уровне («down-regulation») [10]. По данным E. Suvanto-Luukoonen и соавт. (1995), прогестагены вызывают увеличение синтеза протеина, связывающего инсулиноподобный фактор роста 1, низкий уровень которого ассоциирован с риском рака эндометрия, что связано с нарушением инактивации инсулино-подобного фактора роста, относящегося к медиаторам пролиферативного и митотического действия эстрогенов на эндометрий. Прогестагены также приводят к повышению концентрации цитокинов, пролактина, релаксина, являющихся модуляторами экспрессии гена прогестероновых рецепторов [11]. В результате активации специфических генов прогестерон-рецепторным комплексом происходит стимуляция гликогенеза, метаболизма циклических нуклеотидов, повышение уровня простагландинов, активатора плазминогена, а также биосинтеза ферментов, метаболизирующих эстрогены,

α -фукозидазы, цАМФ-зависимой киназы типа II, гидролазы и фосфатазы [10, 15].

В различной степени гестагены могут взаимодействовать с рецепторами других стероидных гормонов (андрогенными, глюко- и минералокортикоидными и, в ряде случаев, даже эстрогенными) и физиологически активных веществ (например, ГАМК, глициновых рецепторов), формируя в каждом случае индивидуальный профиль фармакологической активности [6].

Преимуществами для применения в перименопаузе обладают препараты группы прогестерона и прогестероноподобных соединений, не имеющие нежелательных андрогенных, анаболических и минералокортикоидных эффектов в отличие от производных 19-нортестостерона.

К прогестероноподобным соединениям относится препарат дюфастон, содержащий дидрогестерон — ретропрогестерон, сходный по своим химическим и фармакологическим свойствам с эндогенным прогестероном. Дюфастон эффективно предотвращает гиперплазию эндометрия за счет подавления пролиферативного действия эстрогенов и стимуляции секреторной трансформации эндометрия и его циклического отторжения [2]. Прогестагенная активность ретропрогестерона в 10–30 раз сильнее, чем прогестерона [3]. Благодаря высокой селективности дидрогестерон не вызывает эффектов, не опосредованных прогестероновыми рецепторами — изменения тембра голоса, появления угревой сыпи, гирсутизма, не влияет на углеводный и липидный обмен, гемостаз [8], что является особенно важным в перименопаузальном периоде. Результаты многочисленных клинических исследований показали хорошую переносимость дидрогестерона [2].

Дюфастон применяется в следующих режимах:

- во вторую фазу менструального цикла (в течение 10–14 дней, т. е. с 16 по 25 день или с 11 по 25 день) по 1 таблетке (10 мг) два раза в день;

- с 5-го по 25-й дни менструального цикла;

- реже — непрерывно.

При применении прогестагенных препаратов в непрерывном режиме достаточно сложно добиться стойкой аменореи. Одним из частых побочных эффектов при таком приеме являются кровотечения «прорыва», что затрудняет диагностическую оценку эффективности лечения. Поэтому более предпочтительным является использование препарата во вторую фазу цикла.

Длительность курса лечения дидрогестероном обычно составляет не менее 6 месяцев.

Иногда прогестагены не эффективны для терапии ДМК, особенно на фоне гипоестроге-

немии при длительных и обильных кровотечениях, при которых может наблюдаться выраженное истончение эндометрия до базального слоя, что ведет к снижению чувствительности к прогестагенам. У таких пациенток применение прогестагенов не предупреждает и не купирует проявления ДМК, так как для регенерации эндометрия у них необходимы препараты, содержащие эстрогены.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) могут быть применены у женщин, нуждающихся в контрацепции при отсутствии противопоказаний. КОК стабилизируют менструальный цикл, обеспечивая процессы регенерации, умеренной пролиферации и отторжения эндометрия во время отмены препарата. С этой целью могут использоваться любые низкодозированные монофазные эстрогенгестагенные контрацептивы (регулон, марвелон, фемоден, минизистон и др.) [7]. Использование КОК устраняет ановуляторные ДМК и гиперплазию эндометрия, что снижает частоту оперативных вмешательств для их лечения. Лечебное действие КОК при ДМК в перименопаузе связано с механизмами антиэстрогенного влияния прогестагенов на эндометрий: подавлением синтеза эстрогенных рецепторов, увеличением концентрации 17β -дегидрогеназы, превращающей эстрадиол в менее активный эстрон. При приеме КОК ультразвуковое сканирование выявляет уменьшение толщины эндометрия, коррелирующее с уровнем эстрадиола в сыворотке крови. При гистологическом исследовании эндометрия наблюдаются уменьшение толщины эндометрия, псевдосекреторные изменения желез, увеличение отношения стромы к железам эндометрия, децидуальная реакция без образования спиральных артерий.

Комбинированные эстрогенгестагенные препараты для циклической заместительной гормональной терапии (ЗГТ) применяются у женщин, которые не нуждаются в контрацепции или имеют возраст 50 и более лет.

Антигонадотропные препараты (даназол 400 мг/сут в течение 6 мес) применяются редко в связи с выраженными андрогенобусловленными побочными эффектами. Препараты этой группы могут использоваться при сочетании гиперплазии эндометрия с другими гинекологическими заболеваниями: миома матки, аденомиоз, наружный генитальный эндометриоз [1].

Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона оказывают выраженный антипролиферативный эффект на эндометрий, который обусловлен не только подавлением функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, но и ингибирующим влиянием препаратов этой группы на рецепторы эпидермального фактора роста — одного из основных

маркеров пролиферативной активности различных тканей. Применение препаратов данной группы ограничено в связи с наличием гипоестрогенных побочных эффектов.

Левоноргестрел (ЛНГ)-выделяющая ВМС может использоваться для лечения идиопатической гиперполименореи и гиперплазии эндометрия. Перед введением ЛНГ ВМС необходимо полноценное обследование для исключения органических причин нарушений менструального цикла. Применение ЛНГ ВМС снижает менструальную кровопотерю на 80–95 %. Приблизительно у 20 % женщин через год отмечается аменорея, которая носит обратимый характер [4]. Если при использовании метода в течение трех и более месяцев не произошло уменьшения кровопотери или после периода аменореи появились обильные кровянистые выделения, показано обследование, включающее гистероскопию, гистологическое исследование эндометрия, повторную оценку состояния шейки матки.

Негормональные средства терапии могут включать утеротонические, гемостатические и гемостимулирующие средства.

Хирургические методы применяются при неэффективности медикаментозного лечения ДМК или при наличии органической патологии, приводящей к маточным кровотечениям. Неэффективность терапии ДМК может быть связана с наличием гормонопродуцирующих опухолей яичников.

- Раздельное диагностическое выскабливание во многих случаях одновременно является диагностической и лечебной процедурой. Целесообразно сочетать раздельное диагностическое выскабливание с гистероскопией. Процедура эффективна для быстрой остановки кровотечения, однако, при ДМК в перименопаузе не обеспечивает лечебный эффект в последующих циклах.

- Резекция эндометрия — операция, заключающаяся в деструкции эндометрия (обычно с помощью воздействия электрического тока) во время гистероскопии. В ряде исследований показана высокая эффективность резекции эндометрия для лечения ДМК в перименопаузе. Деструкция эндометрия имеет ряд преимуществ перед гистерэктомией: короткое время операции, меньшее число осложнений, небольшая продолжительность наркоза.

- Экстирпация матки выполняется только при неэффективности медикаментозного лечения или при наличии патологии, являющейся показанием для хирургического лечения.

Литература

1. Вихляева Е.М. Опыт применения даназола у больных с сочетанной патологией эндо- и миометрия / Е.М. Вихляева, Е.В. Уварова, И.Г. Ищенко // Акуш. и гин.— 1995.— № 1.— С. 41–44.
2. Дюфастон: Научная информация.— М.: Solvay Pharma, 2000.— 39 с.
3. Зайдиева Я.З. Заместительная гормонотерапия. Фармакология и клиническое применение.— М., 2001.— 48 с.
4. Марченко Л.А. Возможности гормонотерапии у больных с различной гинекологической патологией / Л.А. Марченко, Л.М. Ильина.— М., 2003.— 16 с.
5. Онкологическая помощь населению // Под ред. В.М. Мерабишвили.— СПб., 2001.— С. 32–40.
6. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л. Фармакологические свойства гестагенов // Фарматека.— 2003.— № 8.— С. 33–41.
7. Тарасова М.А., Шаповалова К.А., Ерофеева Л.В., Григорьева В.А., Сухорукова А.В. Планирование семьи. Методы контрацепции / Под ред. Э.К. Айламазяна.— СПб., 1997.— С. 31–92.
8. Фемостон: 17-β эстрадиол+дидрогестерон (Дюфастон).— М.: Solvay Pharma.— 2002.— 44 с.
9. Эхография органов малого таза у женщин: Практическое пособие. Вып.1: Эндометриоз / В.Н. Демидов, А.И. Гус, Л.В. Адамян, А.К. Хачатрян. — М.: Скрипто, 1997.— 60 с.
10. Graham J. Physiological Action of Progesterone in Target Tissue / Graham J., Clarke C. // Endocrine reviews, 1997.— Vol. 18, N 4.— P.502–515.
11. Loss of estrogen receptor (ER) expression in endometrial tumors is not associated with de novo methylation of the 5' end of the ER gene / J.R. Navari, P.Y. Roland, P. Keh, O.E. Iversen et al. // Clin. Cancer. Res.— 2000.— Vol. 6, N 10.— P. 4026–4032.
12. Mattson L.-A. Perimenopausal bleeding: Etiology and management.— Med. Product Agency, 1991.— P. 61–72.
13. McKinlay S.M. The normal menopause transition / S.M. McKinlay, D.J. Brambilla, J.G. Posner // Maturitas.— 1992.— Vol.14, N 21.— P. 103–115.
14. Moen M.H. Menometrorrhagia in the perimenopause is associated with increased serum estradiol / M.H. Moen, H. Kahn, K.S. Bjerve, T.B. Halvorsen // Maturitas.— 2004.— Vol. 20, N 47 (2).— P. 151–155.
15. Rabe T. S. Induction of estrogen receptor and activities by synthetic progestins/ T. Rabe, M.K. Bohlmann, S. Rehberger-Schneider, S. Prifti // Gynecol. Endocrinol.— 2000.— Vol. 14.— P. 118–126.

DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF DYSFUNCTIONAL UTERINE BLEEDING IN THE PERIMENOPAUSE

Tarasova M.A., Yarmolinskaya M.I.

■ **The summary:** The reasons of dysfunctional menometrorrhagia in the perimenopause are revealed in the article, the algorithm of patient examination and necessity of differential diagnostics are given, methods of hormonal and surgical treatment of this disease are presented.

■ **Key words:** perimenopause, dysfunctional uterine bleeding, progestagens, combined oral contraceptives, agonists of gonadotropin-releasing hormone